

اثر دوز کم کتامین وریدی بر درد پس از عمل جراحی

دکتر حسین مدینه*، دکتر محمد رجایی اصفهانی**، دکتر حافظ قاهری***، دکتر محمود اخلاقی†
دکتر فروزان گنجی††

*استادیار گروه بیهوشی و احیاء - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (مؤلف مسئول). **استادیار گروه ارولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. ***استادیار گروه جراحی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. † استادیار گروه بیهوشی و احیاء - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. †† استادیار گروه پزشکی اجتماعی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۳/۳/۱۷ - تاریخ تأیید: ۸۳/۶/۲۹

چکیده:

زمینه و هدف: درد پس از عمل جراحی، آثار نامطلوب بسیاری از جمله عوارض طبّی، افزایش هزینه های درمانی و تجویز مخدر ها را در پی دارد. اگر چه برخی تحقیقات اثر مناسب کتامین را در پیشگیری از درد پس از عمل جراحی نشان داده اند، اما دوز مورد استفاده در اغلب این تحقیقات دوز زیاد (بیش از ۱ mg/kg) این دارو بوده است، که اثرات جانبی بیشتری را در مقایسه با دوز کم در پی خواهد داشت. لذا هدف این مطالعه تعیین اثر کتامین وریدی با دوز کم (۰/۵ mg/kg) در مقایسه با دارونما بر میزان درد پس از عمل جراحی بود. روش بررسی: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور اتفاقی انجام شد. به این منظور ۶۰ خانم حامله که تحت عمل سزارین دلبخواه قرار گرفتند، به صورت اتفاقی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند. بیماران گروه مورد و شاهد یک دقیقه قبل از القاء بیهوشی، به ترتیب ۰/۵ mg/kg کتامین و دارونما دریافت کردند. تکنیک جراحی و بیهوشی در دو گروه یکسان بود. شدت درد پس از عمل با استفاده از پرسشنامه McGill طی چهار نوبت (در ریکاوری و سپس هر ۶ ساعت) ثبت گردید. یافته ها: میانگین نمره درد پس از عمل جراحی در گروه مورد و شاهد به ترتیب $7 \pm 3/2$ و $7/9 \pm 3/49$ به دست آمد که این اختلاف معنی دار بود ($P < 0/05$). نتیجه گیری: نتایج این تحقیق کتامین وریدی با دوز کم را به عنوان یک داروی مؤثر در پیشگیری از درد پس از عمل معرفی می کند، که احتمالاً بتواند به عنوان جایگزین دوز معمول و بالاتر آن مورد استفاده جراحان و متخصصین بیهوشی قرار گیرد.

واژه های کلیدی: کارآزمایی بالینی، درد پس از عمل، کتامین، بیهوشی عمومی.

مقدمه:

داروهای اپیوئیدی از جمله مرفین که از پر مصرف ترین داروها به منظور تسکین درد پس از عمل محسوب می شوند، با بروز عوارض نامطلوب متعددی همچون اعتیادزایی، مهار مرکز تنفسی، بروز مقاومت، تهوع و استفراغ و غیره همراه می باشند (۱). لذا استفاده از داروهای جایگزین اپیوئیدها به منظور پیشگیری از درد

هر روز در سرتاسر جهان میلیون ها نفر تحت عمل جراحی قرار می گیرند و به دنبال آن درد پس از عمل را تجربه می کنند. درد پس از عمل جراحی اثرات زیان آوری مانند افزایش شانس آتلکتازی، ترمبوآمبولی، ایسکمی میوکارد، آریتمی قلبی، اختلالات آب و الکترولیتی، احتباس ادراری و ایلئوس می شود (۱، ۲).

پس از عمل همواره به عنوان یک هدف در نظر جراحان و محققین مطرح بوده است (۴،۳).

کتامین یک آنتاگونیست گیرنده ان-متیل - دی اس-پاراتات (NMDA= N-methyl-D-aspartate) و جزو داروهای بیهوش کننده جدا کننده (Dissociative anesthesia) محسوب می شود. این دارو از خانواده فن سیکلیدین ها می باشد. از خصوصیات آن ایجاد حالت بی حرکتی (Catatonia)، فراموشی (Amnesia) و بی دردی (Analgesia) است (۵،۶). این دارو به علت وزن مولکولی کم، Pka نزدیک به PH فیزیولوژیک و قدرت حلالیت بالا در چربی به سرعت در جریان خون مغز افزایش یافته و یک دقیقه پس از تجویز به حداکثر فعالیت می رسد (۷). تجویز کتامین وریدی پیش از القای بیهوشی با درد کمتر پس از عمل همراه بوده است (۸،۹،۱۰). کتامین تنها در ۵۸ درصد کارآزمایی های بالینی اتفاقی انجام شده تا سال ۲۰۰۴، بی دردی پس از عمل را بیش از دارونما القا کرده است (۱۱). این تحقیقات، کتامین را با دوزهای مختلف و از راههای مختلفی شامل داخل وریدی، خوراکی، داخل عضلانی، داخل بینی، تحت جلدی، مقعدی یا اپی دورال مورد استفاده قرار داده اند (۱۲) و در برخی موارد نیز به همراه مورفین تجویز شده اند (۱۳). برخی از این تحقیقات دوز کم کتامین (کمتر از ۲ میلیگرم در صورت مصرف داخل عضلانی و مقدار کمتر از ۱ میلیگرم در صورت تجویز داخل وریدی) و برخی از آنها دوز زیاد کتامین را تجویز نموده اند (۱۴). در این بین، تحقیقات بسیار محدودی به دوز ۰/۵ mg/kg اختصاص داشته است (۱۵،۱۶). از آن رو که کتامین یک آنالوگ فن-سیکلیدین محسوب می شود، دوزهای بالای آن می تواند با برخی اثرات ناخواسته همچون توهم (۱۲)، دیسفوری، کابوس،

افزایش ترشحات برونش یا بزاق و افزایش فشار داخل مغز یا ریه (۱۷) همراه باشد. عنوان شده است که استفاده از دوز کم احتمالاً می تواند با ترخیص زودتر و بروز کمتر عوارض مجاری هوایی در بیماران همراه باشد (۱۸).

با وجود این مسئله، در بسیاری از تحقیقات دوز زیاد کتامین (بیش از ۱ mg/kg) مورد استفاده قرار گرفته است (۱۴). ایوانی^۱ و همکاران ۲-۱ میلیگرم کتامین را به این منظور توصیه کرده اند (۱۷). در نهایت با توجه به تأکید بر انجام تحقیقات تکمیلی بر دوز ۰/۵ mg/kg این دارو (۱۴)، مطالعه حاضر به مقایسه اثر بخشی دوز کم کتامین وریدی و دارونما بر میزان درد پس از عمل جراحی اختصاص دارد.

روش بررسی:

این تحقیق به صورت کارآزمایی بالینی اتفاقی دو سویه کور انجام شد. ۶۰ نفر از خانم های ۴۲-۱۸ سال که تحت عمل سزارین انتخابی قرار گرفتند، به صورت اتفاقی به دو گروه مورد (۳۰ نفر) و شاهد (۳۰ نفر) وارد شدند.

ابتدا از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی جهت شرکت در تحقیق اخذ گردید. پس از انجام معاینه فیزیکی و گرفتن شرح حال از نظر وجود بیماری قبلی و اعتیاد به مواد مخدر بیماران به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. یک دقیقه قبل از القاء بیهوشی، برای گروه مورد و شاهد به ترتیب ۰/۵ mg/kg کتامین و دارو نما داخل وریدی تزریق گردید. بیهوشی در هر دو گروه به روش یکسان و به ترتیب زیر انجام گردید. ابتدا از ۰/۵ mg/kg تیوپنال سدیم و ۱/۵ mg/kg سوکسینیل کولین داخل وریدی استفاده شد. پس از لوله گذاری داخل تراشه ۰/۴ mg/kg آتراکویوم داخل وریدی تزریق شد و بیماران با مخلوط

1-Ivani

اکسیژن و نیتروس اکساید به نسبت مساوی و MAC (Minimum Alveolar Concentration) ۰/۵ هالوتان تهویه شدند.

حین عمل بیماران از نظر ضربان قلب، فشار خون و اشباع خون از اکسیژن به صورت مداوم تحت مانیتورینگ قرار گرفتند. تمامی بیماران توسط یک جراح زنان مورد عمل قرار گرفتند. تکنیک جراحی در تمامی موارد یکسان بود و با استفاده از برش عرضی فان اشتیل انجام گرفت. طول خط برش حدود ۹-۱۰ سانتی متر بود. پس از خارج شدن نوزاد ۱ mg/kg فنتانیل و ۰/۱ mg/kg مرفین داخل وریدی تزریق شد. برای جلوگیری از اینرسی رحمی از محلول رینگر لاکتات حاوی ۲۰ واحد در لیتر اکسی توسین استفاده شد. در انتهای عمل نیز محل برش در تمامی موارد یکسان ترمیم گردید.

دو پیامد مورد مقایسه در دو گروه شامل شدت درد و میزان مخدر مصرفی بوده است. شدت درد در طی ۴ ویزیت ثبت گردید. ویزیت نخست در ریکاوری و سه ویزیت بعدی در بخش (هر ۶ ساعت پس از عمل) انجام گرفت. به این ترتیب، میانگین نمره درد محاسبه شد. شدت درد در این تحقیق با استفاده از پرسشنامه درد McGill اندازه گیری شد. این پرسشنامه درد را بر اساس معیارهای توصیف کلامی، معاینه محل عمل، رفتاری و ارزشیابی مورد سنجش قرار می دهد. این پرسشنامه یکی از پر کاربردترین ابزارهای اندازه گیری درد با استفاده از معیارهای کلامی است که از قابلیت اعتبار مناسبی برخوردار بوده است (۱۹،۶).

تنها مخدر مجاز بعد از عمل برای بیماران پتیدین بود که بعد از ارزیابی تجویز می شد و از تجویز هر گونه داروی ضد درد دیگر یا آرام بخش به بیماران جلوگیری به عمل آمد. میزان پتیدین مصرفی هر بیمار نیز در طول مدت ۲۴ ساعت نخست ثبت شد.

در این تحقیق آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. به منظور مقایسه نمره درد از آزمون مجذور کا و برای مقدار پتیدین مصرفی دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد. میزان P در هر دو آزمون کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها:

حداقل و حداکثر سن بیماران برابر ۱۸ و ۴۲ سال بود. میانگین سنی گروه مورد ۲۷/۵ با انحراف معیار ۶/۲ و در گروه شاهد ۲۶ سال با انحراف معیار ۵/۷ به دست آمد.

میانگین کل نمره درد در گروه مورد و شاهد به ترتیب $7 \pm 3/2$ و $7/9 \pm 3/4$ بدست آمد، که آزمون مجذور کا تفاوت معنی دار را بین دو گروه نشان داد ($P < 0/05$).

میانگین میزان مسکن (پتیدین) تجویز شده در گروه مورد و شاهد به ترتیب $1/59 \pm 31/1$ و $8/58 \pm 31/9$ میلیگرم بوده است، که آزمون t مستقل تفاوت معنی دار آماری را بین دو گروه نشان داد ($P < 0/05$). با این مقدار کتامین در هیچکدام از بیماران مورد عوارض سوئی مانند هذیان و دلیریوم مشاهده نشد.

بحث:

با وجود اینکه بسیاری از تحقیقات پیشین اثر کتامین را در پیشگیری از درد پس از عمل تأیید نموده اند، اما شواهد موجود برای نتیجه گیری پیرامون تأثیر کتامین بر بی دردی پس از عمل ناکافی اعلام شده است (۲۰).

توجه به نحوه تجویز کتامین در تحقیقات پیشین نشان می دهد که دوز و روش تجویز این دارو کاملاً متفاوت بوده است. در بسیاری از تحقیقات دوز زیاد (بیش از ۱ mg/kg) مورد استفاده قرار گرفته

تشدید می کنند، اما مستقیماً آنها را تحریک نمی کنند (۱).

سیستم آنالژزی در مغز شامل ناحیه خاکستری دور قناتی و پاراونتریکولار در مزانسفال و هسته سجافی بزرگ در قسمت تحتانی پل مغزی و کمپلکس مهاری درد در شاخ های خلفی نخاع در این نقاط سیگنال های درد قبل از آنکه به مغز رله شوند می توانند بلوک گردند (۱). مواد میانجی در این سیستم ضد دردی شامل انکفالین و سروتونین است.

تئوری های مختلفی در توجیه اثر ضد دردی کتامین ارایه شده است. یک تئوری اثر ضد دردی کتامین را با تولید ان-متیل-دی-آسپاراتات و کاهش حساسیت ساقه مغز از طریق تأثیر بر عصب واگ توجیه می کند (۱۰). همچنین برخی اثر بی دردی متعاقب تجویز کتامین را به اثرات خواب آوری آن به واسطه تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی نسبت می دهند (۲۱). مشارکت کتامین در جایگاه باند شدن کانال های سدیمی و واکنش با این کانالها نیز به عنوان مکانیسم بروز بی دردی توضیح داده شده است (۲۲). تئوری دیگری نیز اثر کتامین را از طریق فعال کردن مهار نزولی سیستم منوآمینژیک بویژه در التهابات محیطی توضیح می دهد (۲۳).

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج این تحقیق که نشان داد تجویز دوز کم کتامین پیش از القای بیهوشی با القای بی دردی پس از عمل همراه است و کم عارضه تر بودن این دارو در مقایسه با مخدر ها و با توجه به اثرات مضر درد پس از عمل، استفاده از این دارو می تواند مورد توجه جراحان قرار گیرد. همچنین این تحقیق، دوز کم وریدی این دارو را به عنوان یک انتخاب مطمئن نشان می دهد.

است (۱۴)، به طوری که ایوانی و همکاران پس از مرور مقالات منتشر شده، به منظور پیشگیری از بی دردی پس از عمل، دوز ۱-۲ میلیگرم وریدی را توصیه کرده اند (۱۷)، حال آنکه دوزهای کمتر این دارو نیز توانسته اند به بی دردی پس از عمل منجر شوند و انتظار می رود که با عوارض کمتری نیز همراه باشند (۱۸).

بر اساس نتایج این تحقیق، تجویز مقدار کم کتامین، ۱ دقیقه پیش از القاء بیهوشی، با کاهش بیشتر درد پس از عمل نسبت به دارونما همراه می باشد، با توجه به آنکه برای گروه شاهد در مقایسه با گروه مورد میزان پتدین بیشتری تجویز شده بود، احتمال دارد که کاهش درد در گروه مورد، به دلیل اثر کتامین باشد چون مصرف مخدر در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود. تجویز مسکن به عنوان یک عامل مداخله گر، در تحقیق حاضر از بین می رود.

همانطور که ذکر شد، تحقیقات انجام شده پیشین، در ۵۸ درصد موارد ارجحیت کتامین را در مقایسه با دارونما نشان داده اند، حال آنکه در ۴۲ درصد دیگر تفاوتی بین کتامین و دارونما وجود نداشته است (۱۱). در تحقیقات معدودی دوز کمتر از ۱ میلیگرم را مورد بررسی قرار داده اند که نتایج تحقیق حاضر را تأیید می کنند (۱۵، ۱۱۸).

شدت درد ارتباط نزدیکی با میزان آسیب بافتی دارد. چنانچه اگر مایع جدا شده از بافت های آسیب دیده زیر پوست تزریق شود باعث درد شدید می شود. مهمترین ماده مؤثر در این مایع جمع آوری شده برادی کینن می باشد، اگر چه مواد دیگر مانند سروتونین، هیستامین، یون پتاسیم، استیل کولین و آنزیم های پروتئولیتیک نیز گیرنده های درد را تحریک می کنند. علاوه بر آن پروستاگلاندین ها و ماده P (Substance P) حساسیت انتهای عصبی درد را

تشکر و قدردانی:

آورده و سایر همکاران محترم قدردانی می گردد.

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم

پزشکی شهرکرد که مقدمات انجام این تحقیق را به عمل

References:

1. Guyton HC, Hall JE. Somatic sensation. In: Guyton HC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 699–720.
2. Kirby R, Gravantein N, Lobato N. Pain management. In: Kirby R. Clinical anesthesia practice. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 1152–59.
3. Reiser RN. Ortopedics. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC. Principales of surgery. London: McGraw Hill; 1999. p. 1909–2022, 523–46.
4. Field HI, Martin JB. Cardinal manifestation and presentation of disease. In: Harrison TR. Principales of internal medicine. NewYork: McGraw Hill; 2001. p. 53–7.
5. Read LB. Acute post operative pain. In: Miller RD. Anesthesia. Philadelphia: Harcourt Brace Company; 2000. p. 228–72, 2323–50, 96–146.
6. Wilkie DJ, Huang HY, Reilly N, et al. Nociceptive and neuropathic pain in patients with lung cancer: a comparison of pain quality descriptors. J Pain Symptom Manage. 2001; 22: 899–910.
۷. قفقازی تقی، ادیب عباس. فارماکولوژی پایه و بالینی. اصفهان: انتشارات نشر علوم دانشگاهی. ۱۳۷۱. ۹۳–۶۶۷.
8. Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine. Anesth Analg. 2004; 98(5): 1413-8.
9. Gabriela R, Tzabbel O, Marlene P. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. Anesthesiology. 1996; 90: 1528–38.
10. Sumihisa A, Tomohir Y, Hirsoshi B. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. Anesthesiology. 1998; 78: 225-33.
11. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. Anesth Analg. 2004; 98(5): 1385-400.
12. Kronenberg RH. Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(3): 27-35.
13. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. Anesth Analg. 2004; 99(2): 482-95.
14. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. Pain. 1999; 82(2): 111-25.
15. Kwok RF, Lim J, Chan MT, et al. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. Anesth Analg. 2004; 98(4): 1044-9.

16. Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, et al. A randomised, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia*. 2004; 59(3): 222-8.
17. Ivani G, Vercellino C, Tonetti F. Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiol*. 2003; 69(5): 468-71.
18. McGlone RG, Howes MC, Joshi M. The lancaster experience of 2.0 to 2.5 mg/kg intramuscular ketamine for paediatric sedation: 501 cases and analysis. *Emerg Med J*. 2004; 21(3): 290-5.
19. Masedo AI, Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain*. 2000; 85: 451-6.
20. Fletcher D. Prevention of postoperative pain. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998; 17(6): 622-32.
21. Ebevhthard K, Eckehavd S, Oliver M. Analgesic efficacy of low-dose ketamine. *Anesthesiology*. 1994; 85: 304-14.
22. Kevin Y, Yehn C, ya Y. Ketamine blockage of voltage-gated sodium channels. *Anesthesiology*. 2001; 95: 1406-13.
23. Tomoyu IK, Kellchi O, Hajime S. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absense of peripheral inflammation. *Anesthesiology*. 2000; 93: 520-28.

